Münster 1936 No 324 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster / Westfalen
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

# Über die Wirkung verschiedener Antipyretikagemische auf die Schmerzstillung am Menschen.

## INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von

Kurt Seyffert
Zahnarzt
aus Luckau

1935
Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe.

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten

Referent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Herrn Walter Italiaander, Amsterdam

in Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555428_0072

Um eine Arzneiwirkung durch eine Kombination zu steigern, ist es unerläßlich, mit den pharmakologischen Angriffspunkten der Arzneimittel hinreichend bekannt zu sein. B ü r g i hat hierüber eingehende Untersuchungen angestellt, auf Grund deren er zur Aufstellung seiner bekannten Regel kam. [1]) Diese Untersuchung führte zu dem Ergebnis, daß sich gleichartig wirkende Arzneimittel einfach summieren, ungleichartig wirkende aber in ihren gleichgerichteten Wirkungsfolgen stets potenzieren. [2]) Bürgi hat mit seinen Mitarbeitern einige Einzelfälle von Kombinationswirkungen untersucht, vor allem auf dem Gebiet der Schlafmittel und der Diuretika. [3]) Bei der Schmerzstillung durch kombinierte Mittel ist es vornehmlich der Ersatz von Morphin und Opiumpräparaten, bei denen eine Herabsetzung der Dosierung durch Zugabe von Antipyreticis und Hypnotici überkompensiert werden kann. Dieses entspricht auch der auf Erfahrung beruhenden Anwendung von Mischpulvern (z. B. E r b u. a.) durch gute Kliniker.

Im Anschluß an dieses Gesetz Bürgi's über die Kombinationswirkung verschiedener Arzneien sind von einer Reihe von chem. Fabriken Präparate hergestellt worden, die mit dem Ziel, eine gesteigerte schmerzstillende Wirkung der Arzneimischungen herbeizuführen. Von Bedeutung ist, daß chemisch verschiedene Gruppen zusammenwirken. Diese Kombinationen haben sich vielfach als sehr wünschenswert herausgestellt, da nach S t a r k e n s t e i n eine zu starke Einzeldosierung eines Analgetikums leicht zu unerwünschten Wirkungen führen kann. Eine Halbierung der Nebenwirkungen, wenn sie verschieden sind, ist die notwendige Folge einer solchen Darreichungsform.

---

[1]) Starkenstein: Therap. Halbmonatsschr. 1921, S. 629.

[2]) Meyer u. Gottlieb: Exp. Pharmak. 1933, S. 21; Lit. b. Bürgi's Wissenschaftl. Grundl. usw., Therap. d. Gegenwart 1925.

[3]) Bürgi: Z. f. exp. Path. u. Therap., Bd. 8, S. 523, 1911.
Klammer: Z. f. ges. exp. Med. Bd. 1, 1913, S. 577.

Eine andere Frage ist, ob die beabsichtigte Hauptwirkung gesteigert verläuft. Es muß auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß selbst anstelle einer Addition gegenseitige Wirkungsherabsetzung eintreten könnte.

Das Zusammenwirken pharmakologisch ungleichartiger Substanzen ist durch eine Kombination von Cocain und Adrenalin nachgewiesen worden. Hierbei ergab sich eine Verstärkung der Wirkung des Adrenalins auf die Blutgefäße durch geringe Gaben von Cocain.[4]) Im allgemeinen sind jedoch die Ergebnisse über das Zusammenwirken verschiedener Arzneien nicht einheitlich gewesen. Man hat nämlich festgestellt, daß die Ergebnisse die Folge einer Abhängigkeit sind von dem Einfluß, den die verschiedenen Arzneien auf ihre Löslichkeit, Aufnahme- und Adsorptionsfähigkeit gegenseitig ausüben.[5]) Die Entscheidung dieser Frage ist z. T. eine Frage der Methodik. Die anfangs angewandten Tierversuche wurden als nicht vollwertig abgelehnt (siehe Starkenstein). Den klinischen Beobachtungen, die man weiterhin anstellte, haftet ein stark subjektives Moment an, weil Krankheitsfälle schlecht miteinander zu vergleichen sind. Es gibt aber eine Methode, die die Herabsetzung der Schmerzempfindung am Menschen quantitativ in ausreichendem Maße zu verfolgen gestattet. Sie ist zuerst von Heinroth[6]) und Hesse und Reichelt[7]) angegeben und später von Stolle[8]) vervollkommnet worden. Der Methode liegt zugrunde die Bestimmung des elektrischen Schwellenreizes, der gerade ausreicht, an den Zähnen eine Schmerzempfindung hervorzurufen. Zahlreiche Untersuchungen sind auf Grund dieser Methode angestellt worden über die Verstärkung der analgetischen Wirkung durch eine Mischung von schmerzstillenden Mitteln.

Zeppenfeld[9]) hat bei seinen Untersuchungen, bei denen es sich um eine Mischung von Barbitursäuren mit Antipyrin und Aspirin handelte, keine Verstärkung der analgetischen Wirkung im Sinne der Bürgi'schen Regel feststellen können. Das trifft vor allem zu für die Kombination von Luminal, das für

---

[4]) Fröhlich u. Loewi: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62.

[5]) Vgl. Führer: Ueber Synergismus der Gifte. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69; 1913, Bd. 75 u. 1917, Bd. 82.; D. m. W. 1926, O. Mansfeld: Pflügers. Arch. 1915, Bd. 161;
Meyer u. Gottlieb: l. c.

[6]) Heinroth: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 116, S. 245, 1926.

[7]) Hesse u. Reichelt: ebenda Bd. 169, S. 453, 1932.

[8]) Stolle: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

[9]) Zeppenfeld: ebenda, 1935.

sich allein eine schmerzstillende Wirkung zeigt, mit Aspirin und Antipyrin. Einschränkend ist jedoch zu bemerken, daß möglicher Weise das Mischungsverhältnis von erheblicher Bedeutung sein kann. Streng genommen gelten einzelne Untersuchungen nur für die verwandten Dosierungen. Brinkmann[10]) konnte für die Kombination von Veronal und Pyramidon eine Potenzierung der schmerzstillenden Wirkung für eine bestimmte Mischung feststellen. Dagegen wird die analgetische Wirkung von Pyramidon in einer Mischung mit Codein nur geringfügig erhöht, die Wirkungsdauer aber erheblich verlängert, wie Schreyer[11]) nachgewiesen hat. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Düllmann[12]), der eine Kombination von Pyramidon und Aspirin mit Dionin untersucht hat. Auch hierbei handelt es sich nur um eine Verlängerung der Wirkungsdauer, während der analgetische Effekt eine nur unwesentliche Steigerung erfahren hat.

Es war die Aufgabe dieser Arbeit, eine Mischung von 0,5 g Aspirin, Antipyrin, Gardan und Phenacetin in 6 Versuchsreihen in Bezug auf ihre analgetische Wirkung zu untersuchen.

Strohschnieder[13]) fand, daß in einer Dosierung von 1,0 g das Aspirin am stärksten und nachhaltigsten schmerzstillend wirkt, während die analgetische Wirkung und Wirkungsdauer bei Phenacetin am geringsten ist. Schwächer als Aspirin wirkt Antipyrin, darauf folgt Gardan. Aspirin, Antipyrin und Phenacetin in einer Gabengröße von 0,5 g sind noch von Ebbinghaus[14]) untersucht woden, der Phenacetin in dieser Dosierung ebenfalls schwächer fand als Aspirin und Antipyrin.

Es handelt sich also darum, ein halbes Gramm des einen Antipyretikums mit einem halben Gramm des anderen zu mischen. Im Falle einfacher Addition hätte dann der Erfolg die halbe Summe der Wirkung der beiden Mittel für sich allein in der doppelten Dosis hervorrufen müssen. Eine Potenzierung müßte darin zum Ausdruck kommen, daß der Erfolg der Kombination größer ist als der halbe Wert der doppelten Dosis der Einzelkomponenten. Anderenfalls würde eine Abschwächung in Erscheinung treten können.

Im Folgenden ist daher zunächst aus dem Durchschnittswert der Strohschnieder'schen Versuche dieser Zahlenwert ge-

---

[10]) Brinkmann: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[11]) Schreyer: ebenda 1934.
[12]) Düllmann: ebenda 1934.
[13]) Strohschnieder: ebenda 1935.
[14]) Ebbinghaus: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

bildet worden, der als Grundlage für die Beurteilung der eigenen Befunde zu dienen hat. Um auch die individuelle Reaktion bewerten zu können, sind außer den Durchschnittswerten in einzelnen Fällen die für die betreffenden Einzelversuche geltenden Zahlen ausgerechnet worden. Die Versuchspersonen der vorliegenden Untersuchungen standen bereits für die Untersuchungen zur Verfügung, über die Strohschnieder berichtet hat. Seine Ergebnisse können als Grundlage für die eigenen Versuche Verwendung finden.

Um eine genaue Uebersicht zu erhalten, sind bei der Versuchsreihe A die an den untersuchten Zähnen festgestellten Werte angegeben, während bei den Versuchsreihen B, C, D, E und F nur der Mittelwert und die Differenz zwischen demselben und dem Normalmittelwert aufgeführt sind.

Versuchsreihe A.

Die Wirkung von 0,5 g Aspirin und 0,5 g Antipyrin soll untersucht werden.

Versuch 1.

Patient: L. K., 35 J., 12. 2. 35.

Versuchszeit: 10,35 h (2 Std. nach dem Frühstück).

| | | | | | | | Mittelwert | Diff. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Normal | × | × | 5,3 | 1,6 | 1,5 | 1,3 | 1,93 | |
| | 1,8 | 1,5 | 1,9 | 1,4 | 1,4 | 1,6 | | |
| n. 15 Min. | × | × | 5,6 | 1,4 | 1,5 | 1,4 | 1,98 | 0,05 |
| | 1,9 | 1,4 | 1,9 | 1,5 | 1,4 | 1,8 | | |
| n. 30 Min. | × | × | 5,5 | 1,6 | 1,6 | 1,7 | 2,03 | 0,10 |
| | 2,0 | 1,5 | 1,8 | 1,6 | 1,4 | 1,6 | | |
| n. 45 Min. | × | × | 5,4 | 1,8 | 1,6 | 1,6 | 2,12 | 0,19 |
| | 2,0 | 1,7 | 2,0 | 1,7 | 1,6 | 1,8 | | |
| n. 60 Min. | × | × | 5,6 | 1,7 | 1,8 | 1,7 | 2,17 | 0,24 |
| | 1,9 | 1,6 | 2,0 | 1,7 | 1,8 | 1,9 | | |
| n. 75 Min. | × | × | 5,8 | 1,6 | 1,8 | 1,9 | **2,28** | **0,35** |
| | 2,1 | 1,9 | 2,1 | 1,8 | 1,8 | 2,0 | | |
| n. 90 Min. | × | × | 5,6 | 1,7 | 1,7 | 1,8 | 2,17 | 0,24 |
| | 2,0 | 1,7 | 2,0 | 1,5 | 1,7 | 2,0 | | |
| n. 105 Min. | × | × | 5,5 | 1,7 | 1,8 | 1,6 | 2,10 | 0,17 |
| | 1,8 | 1,6 | 2,1 | 1,6 | 1,5 | 1,8 | | |
| n. 120 Min. | × | × | 5,4 | 1,6 | 1,6 | 1,5 | 1,97 | 0,04 |
| | 1,7 | 1,5 | 1,9 | 1,3 | 1,5 | 1,7 | | |

Versuchsreihe A.

Versuch 2.

Patient: T. S., 36 J., 15. 2. 35

Versuchszeit 20,40 h (1½ Std. nach dem Abendessen).

| | | | | | | | Mittelwert | Diff. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Normal | 4,3 | 3,3 | 0,8 | 1,5 | 1,3 | 2,3 | 2,23 | |
| n. 15 Min. | 4,4 | 3,5 | 1,3 | 2,0 | 1,7 | 2,8 | 2,62 | 0,39 |
| n. 30 Min. | 4,4 | 3,5 | 1,5 | 2,3 | 1,8 | 2,8 | 2,72 | 0,49 |
| n. 45 Min. | 4,4 | 3,7 | 1,6 | 2,2 | 2,1 | 2,8 | **2,80** | **0,57** |
| n. 60 Min. | 4,3 | 3,5 | 1,4 | 1,8 | 1,8 | 2,5 | 2,55 | 0,32 |
| n. 75 Min. | 4,1 | 3,2 | 1,2 | 1,5 | 1,6 | 2,2 | 2,47 | 0,24 |
| n. 90 Min. | 4,2 | 3,2 | 1,2 | 1,4 | 1,4 | 2,2 | 2,28 | 0,05 |
| n. 120 Min. | 4,3 | 3,4 | 0,8 | 1,6 | 1,4 | 2,2 | 2,28 | 0,05 |

Versuchsreihe A.

Versuch 3.

Patient: K. S., 37 J., 15. 2. 35

Versuchszeit: 20,35 h (1¼ Std. nach dem Abendessen).

| | | | | | | | Mittelwert | Diff. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Normal | 1,2 | 1,5 | 1,6 | 1,2 | × | 4,6 | 1,51 | |
| | 0,5 | 1,0 | 0,8 | 0,6 | 0,6 | 3,0 | | |
| n. 15 Min. | 1,2 | 1,6 | 1,5 | 1,5 | × | 4,8 | 1,65 | 0,14 |
| | 0,7 | 1,1 | 0,9 | 1,1 | 0,6 | 3,1 | | |
| n. 30 Min. | 1,6 | 1,8 | 1,8 | 1,3 | × | 5,2 | 1,73 | 0,22 |
| | 0,6 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 3,1 | | |
| n. 45 Min. | 1,8 | 2,1 | 1,9 | 1,6 | × | 5,1 | 1,83 | 0,32 |
| | 0,8 | 1,0 | 0,8 | 0,7 | 1,0 | 3,4 | | |
| n. 60 Min. | 1,8 | 2,0 | 1,8 | 1,4 | × | 5,4 | 1,95 | 0,44 |
| | 0,9 | 0,9 | 0,7 | 0,7 | 0,6 | 3,2 | | |
| n. 75 Min. | 1,1 | 1,8 | 1,5 | 1,0 | × | 4,7 | 1,67 | 0,16 |
| | 0,6 | 0,8 | 0,4 | 0,7 | 0,6 | 2,9 | | |
| n. 90 Min. | 1,3 | 1,6 | 1,7 | 1,4 | × | 4,6 | 1,55 | 0,04 |
| | 0,7 | 0,9 | 0,8 | 0,5 | 0,7 | 2,8 | | |
| n. 105 Min. | 1,1 | 1,8 | 1,6 | 1,1 | × | 5,0 | 1,54 | 0,03 |
| | 0,6 | 0,8 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 2,9 | | |
| n. 120 Min. | 1,2 | 1,7 | 1,6 | 1,3 | × | 4,5 | 1,54 | 0,03 |
| | 0,5 | 1,0 | 0,7 | 0,6 | 0,8 | 3,0 | | |

Versuchsreihe A.

Versuch 4.

Patient: W. S., 44 J., 16. 2. 35.

Versuchszeit: 20,30 h (1 Std. nach dem Abendessen).

| | | | | | | | Mittelwert | Diff. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Normal | × | 2,9 | 4,0 | 2,6 | 3,2 | × | 2,28 | |
| | × | 1,2 | 1,4 | 2,2 | 1,0 | 2,0 | | |
| n. 15 Min. | × | 3,0 | 4,2 | 2,9 | 3,1 | × | 2,38 | 0,10 |
| | × | 1,1 | 1,7 | 2,2 | 1,2 | 2,0 | | |
| n. 30 Min. | × | 3,1 | 4,5 | 3,0 | 3,4 | × | 2,53 | 0,25 |
| | × | 1,4 | 1,7 | 2,3 | 1,4 | 2,0 | | |
| n. 45 Min. | × | 3,3 | 4,4 | 3,0 | 3,4 | × | 2,53 | 0,25 |
| | × | 1,6 | 1,8 | 2,4 | 1,1 | 2,1 | | |
| n. 60 Min. | × | 3,1 | 4,5 | 3,1 | 3,6 | × | **2,57** | **0,29** |
| | × | 1,5 | 1,9 | 1,9 | 1,4 | 2,1 | | |
| n. 75 Min. | × | 3,2 | 4,4 | 2,7 | 3,3 | × | 2,37 | 0,09 |
| | × | 1,3 | 1,5 | 2,0 | 0,9 | 2,0 | | |
| n. 90 Min. | × | 3,1 | 4,1 | 2,7 | 3,2 | × | 2,37 | 0,09 |
| | × | 1,2 | 1,6 | 2,2 | 1,0 | 1,9 | | |
| n. 105 Min. | × | 3,1 | 3,9 | 2,7 | 3,0 | × | 2,29 | 0,01 |
| | × | 1,3 | 1,3 | 2,1 | 1,5 | 1,7 | | |
| n. 120 Min. | × | 3,1 | 4,0 | 2,6 | 3,1 | × | 2,28 | — |
| | × | 1,2 | 1,3 | 2,2 | 1,0 | 2,0 | | |

Versuchsreihe A.

Versuch 5.

Patient: W. Z., 33 J., 18. 2. 35.

Versuchszeit: 20,40 h (1½ Std. nach dem Abendessen).

| | | | | | | | Mittelwert | Diff. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Normal | 1,9 | 1,8 | 1,5 | 1,6 | × | 0,9 | 1,66 | |
| | 3,4 | 2,7 | 1,5 | 1,0 | 1,1 | 0,9 | | |
| n. 15 Min. | 2,1 | 1,6 | 1,8 | 1,5 | × | 1,0 | 1,69 | 0,03 |
| | 3,4 | 2,6 | 1,3 | 1,0 | 1,4 | 0,9 | | |
| n. 30 Min. | 1,9 | 1,6 | 1,9 | 1,6 | × | 1,1 | 1,78 | 0,12 |
| | 3,6 | 2,8 | 1,5 | 1,1 | 1,6 | 0,9 | | |
| n. 45 Min. | 2,0 | 2,1 | 1,6 | 1,8 | × | 1,1 | 1,92 | 0,26 |
| | 3,7 | 3,1 | 1,5 | 1,4 | 1,7 | 1,1 | | |
| n. 60 Min. | 2,0 | 2,1 | 2,0 | 1,6 | × | 0,9 | 1,79 | 0,13 |
| | 3,4 | 2,8 | 1,4 | 1,1 | 1,5 | 0,9 | | |
| n. 75 Min. | 1,9 | 2,0 | 1,8 | 1,4 | × | 1,0 | 1,75 | 0,09 |
| | 3,5 | 2,6 | 1,5 | 1,1 | 1,5 | 0,9 | | |
| n. 90 Min. | 1,9 | 1,8 | 1,6 | 1,4 | × | 1,0 | 1,77 | 0,11 |
| | 3,4 | 2,7 | 1,5 | 1,1 | 1,2 | 0,9 | | |
| n. 105 Min. | 2,0 | 2,0 | 1,5 | 1,5 | × | 1,0 | 1,66 | — |
| | 3,1 | 2,4 | 1,5 | 1,1 | 1,2 | 1,0 | | |

**Ergebnis:**

Der Durchschnittswert der Versuche des Aspirins beträgt bei den Untersuchungen Strohschnieders 0,86, der des Antipyrins 0,67, zusammen 1,53 : 2 = 0,76. Der Durchschnittswert der vorliegenden Versuchsreihe beläuft sich auf 0,38. In der Mehrzahl der Versuche haben wir keine Addition. Eine Ausnahme macht die Versuchsperson T. S. mit einem Wert von 0,57. Strohschnieders Untersuchungen ergeben für dieselbe Versuchsperson bei reiner Addition einen Wert von 0,66, während der obige Wert 0,57 annähernd ebenso groß ist. Bei allen anderen Versuchen ist der Erfolg hinter der Summation zurückgeblieben.

Bei den folgenden Versuchsreihen B, C, D E und F bedeutet:

Patient I = W. S. 44 J.
Patient II = K. S. 37 J.
Patient III = L. K. 35 J.
Patient IV = T. S. 35 J.
Patient V = W. Z. 33 J.

1 = Mittelwert der einzelnen Zähne.

2 = Differenz zum Normalwert.

## Versuchsreihe B

Untersuchung der Wirkung von 0.5 g Aspirin und 0.5 g Gardan

| Zeit in Minuten nach Einnahme | Patient I | | Patient II | | Patient III | | Patient IV | | Patient V | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Normal | 2.12 | — | 1.34 | — | 2.16 | — | 2.20 | — | 1.67 | — |
| 15 | 2.20 | 0.08 | 1.52 | 0.18 | 2.19 | 0.03 | 2.23 | 0.03 | 1.69 | 0.02 |
| 30 | **2.33** | **0.21** | 1.76 | 0.43 | 2.25 | 0.09 | 2.30 | 0.10 | 1.80 | 0.13 |
| 45 | 2.24 | 0.12 | **1.83** | **0.49** | 2.47 | 0.31 | **2.63** | **0.43** | 1.83 | 0.16 |
| 60 | 2.25 | 0.13 | 1.61 | 0.27 | **2.50** | **0.34** | 2.60 | 0.40 | **1.93** | **0.26** |
| 75 | 2.19 | 0.07 | 1.55 | 0.22 | 2.47 | 0.31 | 2.50 | 0.30 | 1.80 | 0.13 |
| 90 | 2.17 | 0.05 | 1.51 | 0.17 | 2.37 | 0.21 | 2.47 | 0.27 | 1.77 | 0.10 |
| 105 | 2.13 | 0.01 | 1.46 | 0.13 | 2.25 | 0.09 | 2.50 | 0.30 | 1.67 | — |
| 120 | | | 1.32 | -0.02 | 2.12 | -0.04 | | | 1.66 | -0.01 |
| Zeit in Stunden nach d. Mahlzeit | 2 | | 2¼ | | 1½ | | 1½ | | 2½ | |

Ergebnis:

In der vorliegenden Reihe ist der Durchschnittswert 0,35, während derjenige der einzelnen Komponenten bei Strohschnieder 0,71 beträgt (0,86 + 0,56 = 1,42 : 2 = 0,71). Auch bei dieser Versuchsreihe hat die Wirkung bei der Mehrzahl der untersuchten Personen keine Addition ergeben. Wir finden aber auch hierbei wieder eine Ausnahme, und zwar bei der Versuchsperson K. S., deren Tabelle einen Wert von 0,49 anzeigt, während die Strohschnieder'sche Untersuchung bei derselben Versuchsperson einen Wert von 0,67 (0,80 + 0,55 = 1,35 : 2 = 0,67) ergibt.

## Versuchsreihe C

Versuche mit 0.5 g Aspirin und 0.5 g Phenacetin

| Zeit in Minuten nach Einnahme | Patient I | | Patient II | | Patient III | | Patient IV | | Patient V | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Normal | 2.15 | — | 1.39 | — | 1.92 | — | 2.27 | — | 1.69 | — |
| 15 | 2.30 | 0.15 | 1.64 | 0.25 | 2.07 | 0.15 | 2.28 | 0.01 | 1.79 | 0.10 |
| 30 | **2.31** | **0.16** | **1.65** | **0.26** | **2.22** | **0.30** | 2.30 | 0.03 | **1.88** | **0.19** |
| 45 | 2.29 | 0.14 | 1.51 | 0.12 | 2.19 | 0.27 | **2.50** | **0.23** | 1.74 | 0.05 |
| 60 | 2.30 | 0.15 | 1.47 | 0.08 | 2.12 | 0.20 | 2.43 | 0.16 | 1.72 | 0.03 |
| 75 | 2.20 | 0.05 | 1.47 | 0,08 | 2.07 | 0.15 | 2.33 | 0.06 | 1.72 | 0.03 |
| 90 | 2.16 | 0.01 | 1.45 | 0.06 | 2.11 | 0.19 | 2.30 | 0.03 | 1.70 | 0.01 |
| 105 | 2.16 | 0.01 | 1.45 | 0.06 | 2.05 | 0.13 | 2.27 | — | 1.69 | — |
| 120 | 2.06 | -0.09 | 1.43 | 0.04 | 2.01 | 0.09 | | | 1.62 | -0.07 |
| Zeit in Stunden nach d. Mahlzeit | 2¼ | | 1¾ | | 1¼ | | 1½ | | 1 | |

Ergebnis:

Wenn bereits bei den vorangegangenen Versuchsreihen die Aspirinwirkung gegenüber der reinen Darreichung des Aspirins herabgesetzt scheint, so ist besonders in der vorliegenden Kombination mit Phenacetin das Ergebnis eine gegenseitig antagonistische Beeinflussung der Schmerzstillung.

## Versuchsreihe D

0.5 g Antipyrin und 0.5 g Phenacetin sollen geprüft werden

| Zeit in Minuten nach Einnahme | Patient I | | Patient II | | Patient III | | Patient IV | | Patient V | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Normal | 2.05 | — | 1.88 | -- | 2.26 | — | 2.28 | — | 1.39 | — |
| 15 | 2.24 | 0.19 | 2.00 | 0.12 | 2.34 | 0.08 | 2.47 | 0.19 | 1.49 | 0.10 |
| 30 | 2 24 | 0.19 | 2.15 | 0.26 | 2.27 | 0.01 | 2.57 | 0.29 | 1.50 | 0.11 |
| 45 | 2.26 | 0.21 | **2.25** | **0.36** | **2.40** | **0.14** | **2.58** | **0.30** | **1.62** | **0.23** |
| 60 | **2.31** | **0.26** | 2.09 | 0.21 | 2.38 | 0.12 | 2.47 | 0.19 | 1.62 | 0.23 |
| 75 | 2.17 | 0.12 | 1.91 | 0.03 | 2.36 | 0.10 | 2.38 | 0.10 | 1.56 | 0.17 |
| 90 | 2.12 | 0.07 | 1.90 | 0.02 | 2.36 | 0.10 | 2.28 | — | 1.55 | 0.16 |
| 105 | 2.05 | — | 1.83 | -0.05 | 2.35 | 0.09 | 2.28 | — | 1.53 | 0.14 |
| 120 | 2.03 | -0.02 | 1.78 | -0.10 | 2.32 | 0.06 | 2.27 | 0.01 | 1.42 | 0.03 |
| Zeit in Stunden nach d. Mahlzeit | 1½ | | 1½ | | 2 | | 1 | | 2 | |

Ergebnis:

Diese Versuchsreihe zeitigt ein nur wenig günstigeres Ergebnis als die vorher untersuchte Reihe C. Der Uebersicht halber lassen wir den Durchschnittswert, den Strohschnieder für die entsprechenden Komponenten fand, und den eigenen folgen.

| Antipyrin + Phenacetin | Antipyrin + Phenacetin |
|---|---|
| je 1,0 g | je 0,5 g |
| 0,67 + 0,46 = | |
| 1,13 : 2 = **0,56** | **0,26** |

## Versuchsreihe E

Untersuchung der Wirkung von 0.5 g Antipyrin und 0.5 g Gardan

| Zeit in Minuten nach Einnahme | Patient I | | Patient II | | Patient III | | Patient IV | | Patient V | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Normal | 2.11 | — | 1.53 | — | 2.02 | — | 1.88 | — | 1.81 | — |
| 15 | 2.17 | 0.06 | 1.72 | 0.19 | 2.16 | 0.14 | 2.05 | 0.17 | 1.83 | 0.02 |
| 30 | **2.36** | **0.25** | 1.80 | 0 27 | 2.16 | 0.14 | 2.07 | 0.19 | **2.04** | **0.23** |
| 45 | 2.29 | 0.18 | **1.90** | **0.37** | 2.22 | 0.20 | **2.17** | **0.29** | 1.97 | 0.16 |
| 60 | 2.23 | 0.12 | 1.75 | 0.22 | **2.24** | **0.22** | 2.03 | 0.15 | 1.86 | 0.05 |
| 75 | 2.18 | 0.07 | 1.70 | 0.17 | 2.22 | 0.20 | 2.03 | 0.15 | 1.84 | 0.03 |
| 90 | 2.11 | — | 1.63 | 0.10 | 2.15 | 0.13 | 1.95 | 0.07 | 1.84 | 0.03 |
| 105 | 2.12 | 0.01 | 1.62 | 0.09 | 2.05 | 0.03 | 1.92 | 0.04 | 1.84 | 0.03 |
| 120 | 2.11 | — | 1.58 | 0.05 | 1.99 | -0.03 | 1.90 | 0.02 | 1.82 | 0.01 |
| Zeit in Stunden nach d. Mahlzeit | $2\frac{1}{2}$ | | $1\frac{1}{2}$ | | $1\frac{3}{4}$ | | 1 | | 1 | |

Ergebnis:

Diese Reihe schließt sich in der Wirkung den Versuchsreihen C und D an; es tritt nämlich eine bemerkenswerte Abschwächung der Wirkung ein. Vergleichshalber sind die Durchschnittswerte in folgender Tabelle angegeben:

| Antipyrin + Gardan je 1,0 g | | | Antipyrin + Gardan je 0,5 g |
|---|---|---|---|
| 0,67 | + 0,56 = 1,23 : 2 = | | |
| | **0,61** | | 0,27 |

## Versuchsreihe F

Die Wirkung von 0.5 g Phenacetin und 0.5 g Gardan soll untersucht werden

| Zeit in Minuten nach Einnahme | Patient I | | Patient II | | Patient III | | Patient IV | | Patient V | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Normal | 2.60 | — | 1.77 | — | 2.09 | — | 1.98 | — | 1.91 | — |
| 15 | 2.77 | 0.17 | 1.81 | 0.04 | 2.23 | 0.14 | 2.32 | 0.34 | 1.92 | 0.01 |
| 30 | **2.87** | **0.27** | 1.96 | 0.19 | 2.34 | 0.25 | **2.57** | **0.59** | 2.15 | 0.24 |
| 45 | 2.81 | 0.21 | **2.36** | **0.59** | **2.38** | **0.29** | 2.40 | 0.42 | **2.40** | **0.49** |
| 60 | 2.69 | 0.09 | 1.93 | 0.16 | 2.34 | 0.25 | 2.27 | 0.29 | 2.19 | 0.28 |
| 75 | 2.63 | 0.03 | 1.86 | 0.09 | 2.28 | 0.19 | 2.17 | 0.19 | 2.16 | 0.25 |
| 90 | 2.61 | 0.01 | 1.79 | 0.02 | 2.18 | 0.09 | 2.00 | 0.02 | 2.06 | 0.15 |
| 105 | 2.61 | 0.01 | 1.82 | 0.05 | 2.10 | 0.01 | 1,98 | — | 1.93 | 0.02 |
| 120 | 2.57 | -0.03 | 1.74 | -0.03 | 2.07 | -0.02 | | | 1.91 | — |
| Zeit in Stunden nach d. Mahlzeit | 2¼ | | 2 | | 2½ | | 1½ | | 1¼ | |

Ergebnis:

Die Mischung dieser beiden Mittel hat das relativ beste Ergebnis gebracht, wie aus nachstehender Tabelle hervorgeht:

| Phenacetin + Gardan je 1,0 g | | | | Phenacetin + Gardan je 0,5 g |
|---|---|---|---|---|
| 0,46 | + 0,56 | = 1,02 : 2 = | | |
| **0,51** | | | | **0,40** |

Bei der Versuchsperson T. S. finden wir eine Potenzierung bei einem Wert von 0,58, dem ein halber Wert von 0,50 (0,39 + 0,61 = 1,00 : 2 = 0,50) der Einzelkomponenten bei Strohschnieder entspricht. Außerdem hat noch die Untersuchung bei W. Z. den beachtlichen Wert von 0,48 ergeben, der dem von Strohschnieder bei der gleichen Versuchsperson gefundenen Wert von 0,50 (0,44 + 0,57 = 1,01 : 2 = 0,50) entspricht. Bei dieser Versuchsreihe ist am ehesten davon zu sprechen, daß die Mittel sich gegenseitig vertreten können, daß also eine reine Addition vorliegt. Es sei darauf hingewiesen, daß gerade bei derjenigen Versuchsperson, die auch bei der Versuchsreihe A den höchsten Wert hatte, auch hier das einzige Ergebnis erzielt werden konnte, in dem die Mischung stärker wirkte als die Summe der Einzelkomponenten.

Um eine bessere Uebersicht zu erhalten, sind nachstehend die Ergebnisse in verschiedenen Tabellen zusammengefaßt worden.

## Normale Mittelwerte

| Patient | Aspirin + Antipyrin | Aspirin + Gardan | Aspirin + Phenacetin | Antipyrin + Phenacetin | Antipyrin + Gardan | Phenacetin + Gardan |
|---|---|---|---|---|---|---|
| L. K. | 1,93 | 2,16 | 1,92 | 2,26 | 2,02 | 2,09 |
| T. S. | 2,23 | 2,30 | 2,27 | 2,28 | 1,88 | 1,98 |
| W. Z. | 1,67 | 1,67 | 1,69 | 1,39 | 1,81 | 1,91 |
| W. S. | 2,28 | 2,12 | 2,15 | 2,05 | 2,11 | 2,60 |
| K. S. | 1,51 | 1,34 | 1,39 | 1,88 | 1,53 | 1,77 |

## Gesamtübersicht

| Patient | Aspirin + Antipyrin | | | Aspirin + Gardan | | | Aspirin + Phenacetin | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | a | b | c | a | b | c | a | b | c |
| L. K. | 90 | 0,35 | 105 | 60 | 0,34 | 105 | 30 | 0,30 | 120 |
| T. S. | 45 | 0,57 | 120 | 45 | 0,43 | 105 | 45 | 0.23 | 75 |
| W. Z. | 45 | 0,26 | 90 | 60 | 0,26 | 90 | 30 | 0,19 | 45 |
| W. S. | 60 | 0,29 | 90 | 30 | 0,21 | 75 | 30 | 0,16 | 75 |
| K. S. | 60 | 0,44 | 75 | 45 | 0,49 | 105 | 30 | 0,26 | 105 |
| Mittelwert | 60 | 0,38 | 96 | 48 | 0,35 | 96 | 33 | 0,23 | 84 |

Gesamtübersicht (Fortsetzung)

| Patient | Antipyrin + Phenacetin | | | Antipyrin + Gardan | | | Phenacetin + Gardan | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | a | b | c | a | b | c | a | b | c |
| L. K. | 45 | 0,14 | 120 | 60 | 0,22 | 90 | 45 | 0,29 | 90 |
| T. S. | 45 | 0,30 | 75 | 45 | 0,28 | 90 | 30 | 0,58 | 75 |
| W. Z. | 45 | 0,23 | 105 | 30 | 0,23 | 60 | 45 | 0,48 | 90 |
| W. S. | 60 | 0,26 | 90 | 30 | 0,24 | 75 | 30 | 0,27 | 90 |
| K. S. | 45 | 0,36 | 60 | 40 | 0,37 | 120 | 45 | 0,37 | 105 |
| Mittelwert | 48 | 0,26 | 90 | 40 | 0,27 | 87 | 39 | 0,40 | 90 |

a: Eintritt der Wirkung in Minuten,
b: Maximum der Wirkung,
c: Dauer der Wirkung in Minuten.

## Besprechung der Ergebnisse.

Ueberraschenderweise hat sich mit der vorliegenden Untersuchungsmethode eine Bestätigung der Bürgi'schen Regel, nach der eine Wirkungspotenzierung erwartet werden mußte, nicht erbringen lassen. Besonders unerwartet ist es aber, daß nicht einmal eine additive Wirkung in Erscheinung tritt. Man kann geradezu sagen, daß die einzelnen Antipyretika bei gleichzeitiger Anwendung sich gegenseitig in ihrer analgetischen Wirkung herabsetzen. Wichtig ist, daß offenbar jede einzelne Kombination für sich allein untersucht werden muß. Wie das Beispiel von Phenacetin und Gardan zeigt, gibt es Kombinationen, bei denen mindestens eine Addition zur Beobachtung kommt, und vielleicht ließe sich in solchen Fällen durch Aenderung der Mischungsverhältnisse sogar eine potenzierte Wirkung erreichen; angedeutet ist eine solche Wirkung bei der einen Versuchsperson. Das wesentlichste Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist also die Feststellung, daß sich bisher eine Gesetz-

mäßigkeit nicht aufstellen läßt, nach der man eine Kombinationswirkung voraussagen könnte. Die empirische Prüfung jeder Mischung ist also erforderlich; dabei ist zu berücksichtigen, daß bei der klinischen Untersuchung solcher Kombinationsmittel die Schmerzstillung nicht nur in der zentralen Aufnahme des Schmerzes zu beruhen braucht, sondern auch unter Umständen die Ursache des Schmerzes Angriffspunkt der Wirkung sein kann. Beispiele dafür wären die Behandlung von Kopfschmerzen, die auf Gefäßpasmen beruhen, durch Zugabe von gefäßerweiternden Mitteln. Bei den Antipyreticis ist, wie aus zahlreichen Arbeiten von Starkenstein, sowie Hesse und ihren Schülern hervorgeht, mit der Möglichkeit der Beeinflussung von entzündlichen Prozessen zu rechnen, die etwa als Ursache von schmerzhaften Erkrankungen in Betracht kommen, so vor allem bei Arthritiden und Neuritiden.[15]) Diese Angriffspunkte, deren Bedeutung für die klinische Brauchbarkeit natürlich sehr wesentlich sein kann, entziehen sich bei der angewandten Methode der Untersuchung. Hier handelt es sich nur um die Messung der zentralen Schmerzempfindung. Die obigen Befunde legen den Gedanken nahe, der sich aus den im Anfang erwähnten Arbeiten Führners ergibt, daß vielleicht bei gleichzeitiger Anwendung die Komponenten sich von ihren Wirkungsstellen verdrängen. Jedenfalls muß mit solchen Vorgängen gerechnet werden, die Verteilung und Bindung an den Wirkungsstellen abändern. Wie Haarmann und seine Mitarbeiter[16]) bei der gleichzeitigen Einwirkung zweier Mittel auf intermediäre Stoffwechselvorgänge der Zellen in zahlreichen Untersuchungen gezeigt haben, kommt es auch hierbei nur selten zu additiven Wirkungen, sondern die gegenseitigen Beeinflussungen sind sehr viel mannigfaltiger und stark vom Mischungsverhältnis abhängig. Auch sie müssen für jeden Einzelfall untersucht werden und lassen sich nicht voraussagen.

---

[15]) Spieß: Münch. med. Wo. 1906, Nr. 8; Starkenstein u. Wiechnowski: ebenda 1913, Nr. 2; Gaisboeck: D. Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 121, S. 339.

[16]) Vgl. Holl: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
Vgl. Dalhoff: ebenda 1932.
Vgl. Schoene: ebenda 1932.

## Zusammenfassung der Ergebnisse.

Es wurde die Mischung verschiedener Antipyretika in Gabengrößen von je einem halben Gramm untersucht. Von den untersuchten Stoffen lagen die Einzelwirkungen von einem ganzen Gramm vor. Eine Wirkungspotenzierung wurde bei keiner Mischung gefunden. Eine annähernd additive Wirkung zeigt nur Phenacetin und Gardan. Bei den anderen untersuchten Mischungen, nämlich Aspirin und Antipyrin, Aspirin und Gardan, Aspirin und Phenacetin, Antipyrin und Phenacetin, Antipyrin und Gardan, bleibt die Gesamtwirkung hinter den aus den Einzelwirkungen errechneten Erfolgen bei weitem zurück.

## Lebenslauf.

Ich wurde am 11. Juni 1897 in Luckau (Nd. Lausitz) als Sohn des im Jahre 1907 verstorbenen Königl. Steuersekretärs Hermann Seyffert geboren. Daselbst besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium, welches ich im Frühjahr 1915 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im August 1915 trat ich als Kriegsfreiwilliger ins Heer ein und verließ den Heeresdienst im Januar 1919. Nach längerer kaufmännischer Tätigkeit studierte ich vom Wintersemester 1931/32 ab Zahnheilkunde, zunächst an der Reichs-Universität in Utrecht, dann an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster, wo ich im Sommer 1933 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Nach dem Wintersemester 1934/35 legte ich ebenfalls in Münster die zahnärztliche Staatsprüfung ab und bestand dieselbe mit dem Prädikat „sehr gut."

Kurt Seyffert.